Aus der Urologischen Abteilung (Prof. Dr. E. Pflaumer)
der Chirurgischen Klinik (Vorstand: Prof. O. Götze) und
aus dem Chemischen Laboratorium (Priv.-Doz. Dr. W. Schuler)
der Medizinischen Klinik (Vorstand: Prof. L. R. Müller).

Die gelegentlich auftretende Grünfärbung des Harnes bei der Chromocystoskopie mit Indigokarmin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexanders-Universität

Erlangen

vorgelegt von

Richard Schedl

Nürnberg

Druck von Johann Nagengast, Bamberg

1936

1937/333

Referat: Priv.-Doz. Dr. W. Schuler.

Dekan: Geheimrat Professor Dr. Jamin.

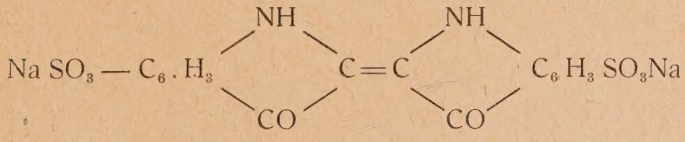
Tag der mündlichen Prüfung: 20. 11. 36.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Vor ungefähr 50 Jahren hat erstmals Heidenhain (1) seine klassischen Versuche mit Farbstoffinjektionen gemacht und 1908 wurden bestimmte Farbstoffe durch Völker und E. Joseph (2) in die Nieren-Diagnostik eingeführt. Wegen des vorwiegend rotgelben Lichtes im cystoskopischen Bilde eignete sich zur besseren Abhebung nur ein blauer Farbstoff. Anfangs benützte man das leicht zersetzliche Methylenblau, das jedoch bald wieder verlassen wurde, da es unter anderem durch reduzierende Substanzen des Urins z. B. Eiter etc. allzu leicht in die farblose Leukobase übergeführt wird.

Das von Rowntree und Geraghty (3) in die funktionelle Nieren-Diagnostik eingeführte Phenolrot hat keine allgemeine Verwendung gefunden. Als besser geeignet erwies sich bald das saure, durch besondere Diffusibilität ausgezeichnete Indigokarmin.

Indigokarmin ist ein rötlich braunes, kupferglänzendes Pulver, das sich in Wasser verhältnismäßig leicht, in Alkohol weniger leicht löst. Seiner chemischen Zusammensetzung nach ist es das Natriumsalz der Indigomono- oder disulfosäure, bezw. tetrasulfosäure. Am besten bewährt hat sich seit über 30 Jahren das Salz der Indigodisulfosäure folgender Formel wegen seines gleichmäßigen Diffusionsvermögens, das den beiden anderen nicht eigen ist.



In Handel und Wissenschaft wird es auch Indigotine, Natrium indigosulfonicum (-indigo disulfonicum), Sächsisch-blau, Cörulein-Schwefelsäure, Natrium Cöruleum, Purpurblau, Karminblau genannt.

Seine Eigenschaften gegenüber Säuren und Basen ließen Indigokarmin schon seit langem als Indikator verwenden: alkalische Reaktion bedingt eine moosgrüne, saure Reaktion eine blaue Farbe. Der Farbstoff hat gegenüber anderen Indikatoren den Vorzug, auch in trüben, schwach gefärbten Lösungen einen deutlich wahrnehmbaren Farbenumschlag zu zeigen.

An physiologischen Eigenschaften ist besonders seine bacterientötende Wirkung zu erwähnen. In der Diagnostik der Organfunktionen wird es in erster Linie bei der Funktionsprüfung der Niere verwendet; des weiteren aber auch bei der Prüfung der Leber, des Duodenums und des Magens. Bei Nierenfunktionsprüfungen kommt die Tatsache, daß Indigokarmin auch im roten Blutharn noch sehr gut erkennbar ist, zur Geltung.

Über evtl. mögliche toxische Nebenwirkungen des Indigokarmins ist bisher bekannt, daß Wassermangel des Organismus eine unangenehme Verzögerung der Indigokarmin-Ausscheidung verursachen und eine Nierenfunktionsstörung vortäuschen kann, die tatsächlich nicht vorliegt. Deshalb empfahl E. Pflaumer (6) schon 1922 mäßige Flüssigkeitszufuhr oder wenigstens vor der Untersuchung keine Flüssigkeitszufuhrsperre zu verordnen. Nur wenige, wie E. Joseph und M. Sorrentino (5) empfahlen das Gegenteil, indem sie anführen, der Farbstoff sei in konzentriertem Urin besser zu sehen als in starker Verdünnung. Bedenkliche oder wenigstens lästige Nebenerscheinungen, wie Schwindelgefühl, Ohnmachtsanwandlungen und Herzklopfen treten nach Pflaumers Feststellungen nur bei zu starker Konzentration auf.

Solange man sich begnügte, den Farbstoff als Suppositorium, gelöst als Klysma (Einhorn und Laporte) oder durch intramuskuläre Injektion zu geben, kamen wieder größere Fehlschläge vor. Die Indigokarmin-Nieren-Diagnostik erlebte erst wieder einen neuen Aufschwung durch die Ausarbeitung und Einführung der intravenösen Injektion durch E. Pflaumer (6 u. 7). Diese verdient vor der intramuskulären Anwendung den Vorzug, daß sie zuverlässigere Resultate liefert, in entsprechender Konzentration gänzlich ungefährlich und im Gegensatz zur intramuskulären Injektion völlig schmerzlos ist. Außerdem bringt sie den großen Vorteil der Abkürzung des Cystoskopierens mit sich, die besonders da indiziert ist, wo der Blaseninhalt durch Blut und Eiter rasch getrübt wird.

E. Pflaumer (4) empfahl zur Vermeidung von Nebenerscheinungen die Verwendung der auf seine Veranlassung von E. Merk hergestellten 0,1 g.-Tabletten, in 5 ccm Wasser gelöst; zur intravenösen Injektion: die Lösung darf durch nachträgliches Kochen nicht eingedickt werden. E. Pflaumer (7) konnte so über 6000 Chromocystoskopieen berichten, „die ohne die geringste Störung ausgeführt wurden." Selbstverständlich sind Körpergewicht und Größe der

Dosis aufeinander abzustimmen. Für Kinder und kleine Personen genügt eine entsprechend niedrigere Dosis. Zur intramuskulären Injektion verwendet man in neuerer Zeit ebenfalls eine 2 ‰-Lösung.

Zweck und Ziel der Indigokarmin-Probe bei der Chromocystoskopie ist — außer der Erleichterung des Aufsuchens der Ureterenmündungen bei stark veränderten Blasenwandungen oder bei Vorhandensein mehrerer Ureteren — vor allem die Erkennung des anatomischen Zustandes und der Funktion der Nieren sowie des harnleitenden Apparates. Aus der Beobachtung 1. des Zeitpunktes des Auftretens von Indigokarmin in der Blase und 2. der Konzentration des Farbstoffes im austretenden Urin lassen sich im Rahmen des gesamten klinischen Befundes Schlüsse auf den Zustand und die Funktion der Nieren und Harnleiters ziehen.

Der Austritt des Indigokarmins aus den Ureteren in die Blase erfolgt im allgemeinen in Form eines gut erkennbaren blauen Farbstoffes; es ist aber falsch den Zeitpunkt des ersten blau gefärbten Harnstoßes mit dem Beginn der Indigokarmin-Ausscheidung durch die betreffende Niere gleichzusetzen, da dies annähernd nur dann zutreffen würde, wenn der Harnleiter von der Indigokarmin-Einspritzung an immer gut funktioniert. Die Beobachtung und Aufzeichnung auch der ungefärbten Harnstöße nach der Indigokarmin-Injektion ist daher nach E. Pflaumer (7) zur Beurteilung der Ureterenfunktion von besonderer Wichtigkeit.

Schwieriger ist die cystoskopische Feststellung der Konzentration des Indigokarmins im Urin, für die an der Klinik Pflaumers die Bezeichnungen „minimal gefärbt", „hellblau", „mittelblau", „dunkelblau", „Tinte" eingeführt sind.

Nicht selten beobachtet man aber, daß der Urin nach der Einverleibung von Indigokarmin überhaupt nicht blau, sondern nur grün, oder aber eine zeitlang grün (Grünurin) und erst bei stärkerer Konzentration blau („Blauurin") gefärbt ist. So entsteht die wichtige Frage nach dem Wesen der Grünfärbung nach Einverleibung des blauen Farbstoffes. Pflaumer hat diese Frage schon einmal in einer Dissertation durch Trunk (8) Erlangen 1924 bearbeiten lassen. Trunk kam zu dem Schluß, daß die fragliche Grünfärbung des Urins nach intravenöser Indigokarmin-Injektion weder durch anorganische Stoffe, die der Harn enthält, noch durch organische z. B. Harnsäure bedingt ist, sondern daß es sich wahrscheinlich um eine Mischfarbe von Indigokarmin und Harnfarbstoff handelt. Demnach hätte das Grün — statt Blau des Urins nach Indigokarmin-Injektion keine patho-

gnostische Bedeutung; sie wäre hauptsächlich bei dunkelgelbem konzentrierten Harn zu erwarten. Langjährige kritische Beobachtung bei Tausenden von Chromocystoskopieen begründete aber Zweifel an der Richtigkeit der Schlüsse Trunks. Deshalb beauftragte Prof. Pflaumer mich, die Frage der Grünfärbung nochmal und zwar hauptsächlich vom chemisch-physikalischen Standpunkte aus zu bearbeiten.

Vom chemischen Standpunkte aus könnte die Grün- (bezw. Blau-)färbung des Harnes nach intravenöser Indigokarmin-Injektion bedingt sein.

1. Durch verschiedene Reaktion des Harnes.
2. Durch Oxydations-Reduktionsvorgänge in der Niere oder im intermediären Stoffwechsel.
3. Durch andere chemische Veränderungen des Indigokarmins in der Niere oder im intermediären Stoffwechsel.

Vom physikalischen Standpunkte aus könnte die Grün- bezw. Blaufärbung des Harnes nach intravenöser Indigokarmin-Injektion darin seinen Grund haben, daß es sich bei der Grünfärbung um eine Mischfarbe aus Indigokarmin und einen Urinfarbstoff handelt.

Die Untersuchung hatte sich somit mit den eben genannten Möglichkeiten zu befassen.

A. Chemische Untersuchungen.

1. Verhalten von Indigokarmin gegenüber Alkali und Säuren.

Da Indigokarmin, wie oben erwähnt als Indikator Verwendung findet, so ist es naheliegend, die Grünfärbung des Urins bei der Chromocystoskopie als Reaktion des alkalischen Urins zu deuten. Wenn man jedoch Indigokarminlösung mit Alkali versetzt, entsteht eine moosgrüne Farbe, die sich deutlich von der des Grünurins unterscheidet. Außerdem spricht der hohe Titerwert von 131 bezw. 229 ccm 1/10 n NaOH für 10 ccm 0,01 % iger Indigokarminlösung gegen die physiologische Möglichkeit einer Indikatorwirkung und damit gegen eine durch Alkali bedingte Grünfärbung.

Es wurden folgende Titerwerte erhalten:

10 ccm 0,01 % Indigokarminlösung verbrauchen 12,6 — 13,1 ccm 1/10 n NaOH bis zur dunkelgrünen Färbung.

10 ccm 0,01 % Indigokarminlösung verbrauchen 22,6 — 22,9 ccm 1/10 n NaOH bis zur hellgrünen Färbung.

Nicht zuletzt spricht auch die Tatsache dagegen, daß fast alle Grünurine eine saure, nicht selten eine stark saure Reaktion zeigten.

2. Oxydation von Indigokarmin.

Die Möglichkeit, daß es sich bei der Grünfärbung des Indigokarmins um das Produkt einer Oxydation des Indigokarmins handelt, konnte experimentell dadurch ausgeschlossen werden, daß kein Oxydationsversuch, wie zu erwarten war, z. B. mit Wasserstoffsuperoxyd und Braunstein, die Indigokarminlösungen in ihrer Farbe zu verändern vermochten.

Zu 50 ccm einer 1%igen IK.-Lösung wurde gegeben:

1. 5 ccm einer 3%igen Wasserstoffsuperoxydlösung (bezw. 30%ig. Perhydrol).
2. ½ gr Braunstein.

3. Reduktion von Indigokarmin.

Viel naheliegender als bei den Grünurinen an ein Oxydationsprodukt von Indigokarmin zu denken war es, den Grünurin als ein vollständiges oder teilweises Reduktionsprodukt des Indigokarmins anzusehen.

Um diese Frage zu prüfen wurden Indigokarminlösungen mit verschiedenen und verschieden starken Reduktionsmitteln behandelt.

a) Ascorbinsäure (Cebion, Vitamin C) ergibt als physiologisch vorkommendes Reduktionsmittel nach Zugabe zu einer Indigokarminlösung, auch bei schwach konzentrierten Lösungen und bei entsprechender Temperatur keinen Farbumschlag, aus dem auf eine Reduktion von Indigokarmin geschlossen werden könnte. (Zu 1 ccm 1 ‰ig. Indigokarminlösung wurde ½ ccm „Cebion Merk“ in saurer Lösung gegeben).

b) Traubenzucker, der ebenfalls reduzierende Eigenschaft hat und unter Umständen im Harn auftreten kann, vermag bei Zugabe zu einer Indigokarminlösung und nach Erwärmung diese ebensowenig zu reduzieren bezw. zu entfärben (5 ccm einer 1 ‰ig. Indigokarminlösung wurde zu 2—3 ccm 2 %ig. Traubenzuckerlösung gegeben und erwärmt).

c) Eiterhaltiger Urin vermag dagegen nach längerem Stehen zu entfärben. Nach Schütteln an der Luft erscheint die blaue Farbe des Indigokarmins wieder, was auch Rothschild (2) und Völker (10) bestätigt. Es läßt sich dabei schwer entscheiden, ob diese Reduktion von Indigokarmin durch den Eiter, durch Ammoniak des zersetzten Harnes oder durch Bakterienwirkung bedingt ist.

d) Zinkstaub entfärbt ebenfalls die saure Indigokarminlösung; doch auch diese Reduktion durch naszierenden Wasserstoff ist reversibel — durch Schütteln tritt wieder die Blaufärbung der Oxydationsstufe von Indigokarmin auf.

e) Auch Sulfitlösung vermag eine saure Indigokarminlösung zu entfärben, d. h. zu reduzieren; die Blaufärbung tritt jedoch allmählich wieder ein und bleibt dann bestehen.

f) Schwefelwasserstoff in eine Indigokarmin-Lösung eingeleitet, entfärbt die blaue Indigokarminlösung nach 1 bis 2 Minuten; dabei tritt eine leichte weißliche Verfärbung auf, wahrscheinlich durch Bildung von Indigoweißdisulfonsäure. Auch hier erscheint nach kurzem Stehen an der Berührungsstelle Flüssigkeit — Luft ein blauer Ring, das wieder oxydierte Indigokarmin.

Aus den angeführten Versuchen ist zu schließen, daß schwache Reduktionsmittel, wie sie allein im intermediären Stoffwechsel oder im Harn vorkommen können (wie z. B. Ascorbinsäure, Zucker, Harnsäure u. a. mehr) auch stark verdünnte Indigokarmin-Lösungen nicht zu reduzieren vermögen. Nur starke Reduktionsmittel bedingen eine Entfärbung reversibler Art, ohne daß dabei jemals eine Grünfärbung zur Beobachtung kam.

4. **Methylierung von Indigokarmin.**

Da Methylierungen im intermediären Stoffwechsel und nach neueren Angaben in der Literatur auch im Stoffwechsel der Niere nicht selten sind, wäre daran zu denken, daß der grüne Indigokarminharn das Produkt einer Methylierung von Indigokarmin darstellt, besonders seit Rastelli mit Benedicenti (11) nachweisen konnte, daß im Organismus aus Methylindigo grüner Farbstoff gebildet wird, den die Autoren als Dimethylindigo glauben ansehen zu müssen.

Um nun zu entscheiden, ob der grüne Farbstoff des Indigokarmin-Harnes mit dem grünen Dimethylindigo von Rastelli identisch ist, wurden die Eigenschaften des grünen Indigokarmin-Harnfarbstoffes geprüft und mit denen des Dimethylindigos nach Rastelli und Benedicenti verglichen.

Lösungsmittel zum Ausschütten	Indigo-karmin	Indiggrün nach Rastelli	Grüner Indigo-karmin-Harn
Benzol . . .	unlösl.	sehr lösl.	nicht ausschüttelbar
Aether . . .	„	löslich	„
Chloroform . .	„	sehr lösl.	„
Ligroin . . .	„	„ „	„
aqua dest. . .	löslich	ein wenig löslich	sehr lösl.
Alkohol. . .	unlösl.	sehr lösl.	nicht ausschüttelbar
Amylalkohol . .	„	gut lösl.	„

Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, daß der Indigokarmingrünfarbstoff ganz andere Eigenschaften zeigt als der Methylindigo und somit nicht als Methylierungsprodukt angesehen werden kann.

B. Physikalische Untersuchungen.

Nachdem chemische Untersuchungen keine Aufklärung der Fragestellung nach dem Zustandekommen des sogen. Grünurins gebracht haben, wurde versucht mit Hilfe spektroskopischer Untersuchungen Klärung zu erzielen. Dabei war folgender Gedankengang leitend: Jeder Stoff hat sein bestimmtes ihm eigenes Absorptionsspektrum. Mischt man zwei Stoffe, ohne daß eine chemisch neue Verbindung entsteht, so muß die Mischung das Absorptionsspektrum von beiden Stoffen zeigen. Ist der sogen. Grünurin ein Gemisch von Farbstoffen des normalen Urins und von Indigokarmin, so muß er das gleiche Spektrum wie ein künstlich hergestelltes Gemisch gleicher Farbintensität haben. Wir haben daher das Spektrum aufgenommen.

1. einer Indigokarmin-Lösung
2. von gelbem Patientenurin
3. von sogen. Grünurin
4. eines Gemisches aus 1. und 2.

Zu den Untersuchungen fand ein Dreifußspektrometer und ein Zeiß-Pulfrichspektrometer Verwendung. Beide Apparate zeigten das gleiche Ergebnis, hatten aber eine voneinander abweichende Skala. Bei ersterem lag rot bei

ca. 500—600, blau-violett bei 900—1300 Teilstrichen (gemessen nach λ) zeigte.

Das Absorptionsspektrum zeigt Lichtausfall, d. h. schwarze Bänder, Streifen oder Linien im Bereiche einer Spektralfarbe nach Durchtritt des Lichtes durch die Lösung bestimmter Stoffe, da diese eine Lichtfarbe absorbieren; diese Bänder sind für bestimmte Stoffe spezifisch und dienen zur Analyse. Dabei hängt die Intensität der Absorption ab einmal von der Schichtdicke der Lösung, durch die der Lichtstrahl geht und ferner von der Konzentration der Lösung.

1. **Spektrum der Indigokarmin-Lösung.**

Zunächst wurden Lösungen verschiedener Konzentration von 2 ‰ bis 0,01 ‰ hergestellt und spektroskopisch betrachtet. Es zeigte sich, daß die höher konzentrierten Lösungen durch Beeinträchtigung der Lichtintensität in Wegfall kamen.

6 Versuche mit verschiedener Konzentration von 0,01 ‰ bis 0,5 ‰ ergaben in Orange-Gelb folgende Zahlen:

	Dreifuß-Spektrometer 7 cm Schichtdicke	Pulfrich-Spektrometer 3 cm Schichtdicke
Größte Absorption	650	691
„ „	648	690,5
Abschwächung nach rot	610	738,5
„ „ „	600	737
Abschwächung nach grün	750	672
„ „ „	730	700

Indigokarmin hat sein Absorptionsspektrum also bei 650 im Dreifuß-Spektrometer bezw. bei 690 im Pulfrich-Spektrometer (Höchstwert der größten Absorption), das sich je nach Konzentration oder Schichtdicke der Breite oder Intensität nach etwas ändern kann. (s. S. 15).

2. **Spektrum des indigokarminfreien Urins.**

Hierzu wurden verschiedene Urine von Gesunden und Patienten, auch derjenigen Kranken mit späterer Grünurinausscheidung verwendet. Das Absorptionsband konnte man im grün-violetten Spektrum feststellen, dabei änderte sich das Absorptionsband je nach der Tiefe des Uringelbes. Das scheinbar einheitlich breite Band setzt sich nämlich aus mehreren Absorptionsstreifen zusammen, die den ein-

zelnen Urinfarbstoffen entsprechen (vgl. Spektrum der Harnfarbstoffe s. S. 16).

Die Zahlenwerte der Absorptionsbänder bei Verwendung von Patientenharn sind:

Fall	Dreifuß-Spektrometer 7 cm Schichtdicke		Pulfrich-Spektrometer 3 cm Schichtdicke	
	Beginn der leichten Verschattung	Tiefe Verschattung	L. V.	T. V.
Dü.	890 Teilstriche	1010	—	
E.	995 „	1210		
Eid.			561	480
Ki.			450	400
Gech.	1090	1180		
Gei.	1040	1100		

Aus obiger Tabelle ergibt sich, daß ein so genauer Bereich wie bei Indigokarmin nicht erzielt werden kann, da die verschiedenen Urinfarbstoffe alle ihre spezifischen Spektren im blau-violetten Bereich haben. Doch kann man als arithmetisches Mittel 1000 als Anfang der leichten Verschattung und 1100 als den der tiefen Verschattung annehmen. Als Vergleich sei eine Tabelle der Spektren verschiedener Urinfarbstoffe eingeschaltet (s. S. 16).

3. **Spektrum des Grünurins.**

Es wurden 6 Grünurine von Patienten nach der Indigokarmin-Injektion untersucht; dabei zeigten sich zwei Absorptionsbänder, eines in gelb-orange, das andere in violettblau (siehe Spektrum S. 15) und zwar waren die Bänder verschieden breit und von verschiedener Intensität, je nach Farbstärke des Grünes und des Gelbes des vor der Indigokarmin-Injektion gelassenen Urins. Bei ganz schwacher Grünfärbung mußte zum Spektroskopieren die Schichtdicke verdrei- bis verfünffacht werden. Dadurch erlitt jedoch auch die Lichtintensität in Grün und Violett eine Einbuße. Als Zahlenwerte wurden gewonnen:

Größte Intensität	in Orange	in Blau-Violett
Gei. 620—700 . . .	649	1000
Ge. 630—670 . . .	650	1100
M. 620—690 . . .	650	990
K. 600—700 . . .	648	1050
S. 615—690 . . .	650	1020

4. Spektrum eines Gemisches von Urin + Indigokarmin-Lösung.

Stellt man einen künstlichen Grünurin her durch Mischen von Urin mit einer Indigokarmin-Lösung und untersucht man das Gemisch spektroskopisch, so findet man das gleiche Spektrum wie bei dem Grünurin, den der Patient nach Indigokarmin-Injektion ausscheidet.

Statt Urin und Indigokarmin-Lösung in bestimmten Verhältnissen miteinander zu mischen kann man sie in verschiedene Küvetten füllen und im Spektroskop hintereinander stellen, womit ebenfalls bei beiden Lösungen das gleiche Spektrum erzielt wird.

5. Bestimmung der Lichtdurchlässigkeit in % und des Extinktionswertes e. (Küvettendicke 2½ cm).

Filter		Grünurin				künstlicher Grünurin			
Nr.	Wellenlänge	D in % Ablesung I.	D in % Ablesung II.	arithmet. Mittel	e	D in % Ablesung I.	D in % Ablesung II.	arithm. Mittel	e
1	435 mu	5,7	5,9	5,8	1,237	5,1	5,2	5,1	1,284
2	464 „	13,1	12,9	12,9	0,889	12,4	—	12,4	0,907
3	494 „	19,7	21,5	20,5	0,690	18,9	19,4	19,1	0,719
4	530 „	16,1	16,0	0,796	16,0	15,8	16,0	15,9	0,799
5	572 „	3,1	2,9	3,0	1,523	3,1	3,0	3,05	1,516
6	617 „	0,9	1,1	1,0	2,000	0,9	1,0	0,9	2,060
7	728 „	87,5	86,5	87,1	0,060	87,1	—	87,1	0,06
8	750 „	91,2	90,5	90,8	0,045	89,2	—	89,2	0,045

Aus der Kurve kann man zwei Kulminationspunkte ersehen:

1. bei 435, den des Urins,
2. bei 617, den des Indigokarmins.

Beide entsprechen den Verschattungen des Absorptionsspektrums und laufen zueinander parallel; im gleichen Koordinatensystem würden beide zusammenfallen.

Aus diesen spektroskopischen Untersuchungen ergibt sich der Beweis, daß es sich beim sogen. Grünurin, d. h. bei der Grünfärbung des Harns nach intravenöser Indigokarmin-Injektion um eine Mischfarbe von Indigokarmin und Harnfarbstoffen handelt.

C. Mischversuche.

Um im Grünurin ungefähr den Indigokarmingehalt festzustellen, wurden Mischversuche unternommen, indem zu 10 ccm Urin eine Indigokarminlösung von bekanntem Prozentgehalt zugesetzt wurde, bis die drei Grünnuancen erreicht wurden, wie sie bei Indigokarmin-Injektionen gewonnen werden: grünlich-gelb, mittelgrün und dunkelgrün (bläulich).

Zu je 10 ccm Urin von verschiedenen Patienten wurde solange aus einer 2 ccm Pipette von einer 0,1 ‰ ig. Indigokarminlösung zugegeben, bis die drei Farbnuancen erreicht wurden. Die in der Tabelle angegebenen Zahlen brauchen nur mit 0,1 multipliziert zu werden, um den gesuchten Indigokarminwert in mg. zu erhalten.

Aus diesen Mischversuchen ergibt sich, daß zur Erzielung einer Grüntönung von Harn, die der Grünfärbung des sogen. „Grünurins“ entspricht, Indigokarminmengen

zwischen 0,10 — 0,35 mg für dunkelgrün,
0,02 — 0,05 mg für hellgrün,
0,07 — 0,01 mg für mittelgrün

je 10 ccm Harn nötig sind.

Die unterschiedlichen Mengen zuzusetzenden Indigokarmins zu verschiedenen Urinen kann nur damit erklärt werden, daß die Farntönung des Urins nicht nur von der Konzentration der Urinfarbstoffe, sondern auch von der Art derselben abhängig ist. Jedenfalls kann man aus diesen Versuchen den Schluß ziehen, daß Grünurin

1. von hellgrüner Farbe 0,02 — 0,045 ‰ IK enthält,
2. von mittelgrüner „ 0,07 — 0,17 „ „ „ ,
3. von dunkelgrüner „ 0,11 — 0,35 „ „ „ .

D. Extraktion der Urinfarbstoffe.

Die angestellten Versuche, die Urinfarbstoffe durch verschiedene Verfahren (mit Bleiacetat, Phosphorwolframsäure) aus dem Grünurin zu extrahieren schlugen fehl, da zugleich auch Indigokarmin aus dem Grünurin eliminiert wurde.

Zusammenfassung.

1. Indigokarmin ist eine stabile Substanz, die durch Säuren, oxydierende, reduzierende oder methylierende Stoffe entweder nur schwer oder überhaupt nicht verändert wird.

2. Durch Mischversuche ließ sich spektroskopisch das Grün des Harnes nach Injektion von Indigokarmin als eine Mischfarbe von wenig konzentriertem blauen Indigokarmin und den Urinfarbstoffen nachweisen, was schon Rothschild (2), Braun (14), Trunk (8) und andere Autoren vermutet haben, ohne Beweise zu erbringen.

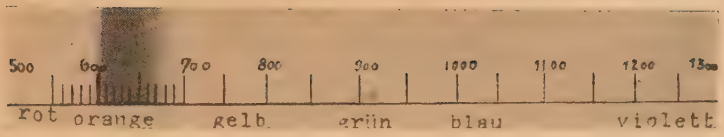
3. Zwar müßte darnach die Grünfärbung des Urins nach Indigokarmin-Injektion als ein Zeichen der geringeren Konzentrationsfähigkeit der Nieren für Indigokarmin aufgefaßt werden, doch wurde nach manchen Injektionen ein gänzliches Ausbleiben, bei einer zweiten Probe jedoch eine normale Ausscheidung von Indigokarmin beobachtet. Aus dem Auftreten von Grünurin nach Indigokarmin-Injektionen kann somit nicht auf eine pathologische Konzentrationsfähigkeit der Nieren geschlossen werden.

4. Die unternommenen Mischversuche mit je 10 ccm verschiedener Urine ergaben folgende Indigokarminmengen zur Erzielung der entsprechenden Grünfärbung:

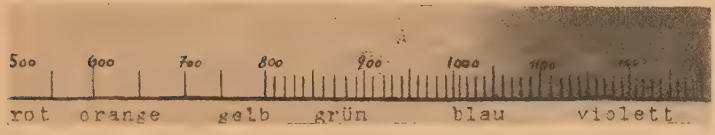
für hellgrün 0,02 — 0,05 mg oder 0,02 — 0,045 ‰,
für mittelgrün 0,07 — 0,17 mg oder 0,07 — 0,17 ‰,
für dunkelgrün 0,11 — 0,35 mg oder 0,11 — 0,35 ‰.

Die unterschiedlichen Mengen zuzusetzenden Indigokarmins zu verschiedenen Urinen sind abhängig von der Konzentration der Urinfarbstoffe und von der Art derselben.

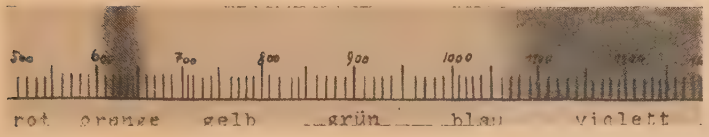
5. Aus der verschiedenen Farbenintensität bei verschiedener Konzentration der Injektionslösung ist zu schließen, daß zu einer erfolgreichen Indigokarminprobe eine bestimmte Mindestkonzentration im Blute und damit auch der injizierten Lösung notwendig ist, die nicht unterschritten, ebenso wie die Grenze der Maximaldosis nicht überschritten werden darf, um zu einer brauchbaren Indigokarminprobe zu gelangen.



Absorptionsspektrum von Indigokarmin.

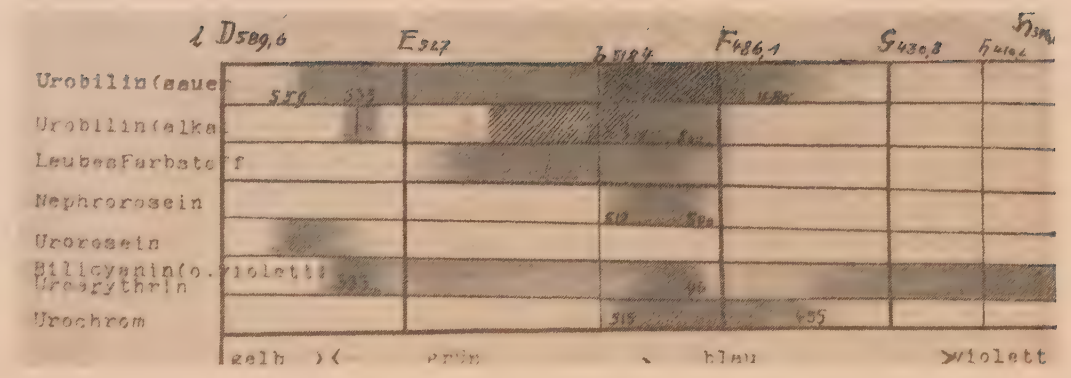


Absorptionsspektrum eines Urins.



Absorptionsspektrum von Grünurin.

Der durch Mischen aus I. K. und Urin entstandene Grünurin zeigt das gleiche A. sp.



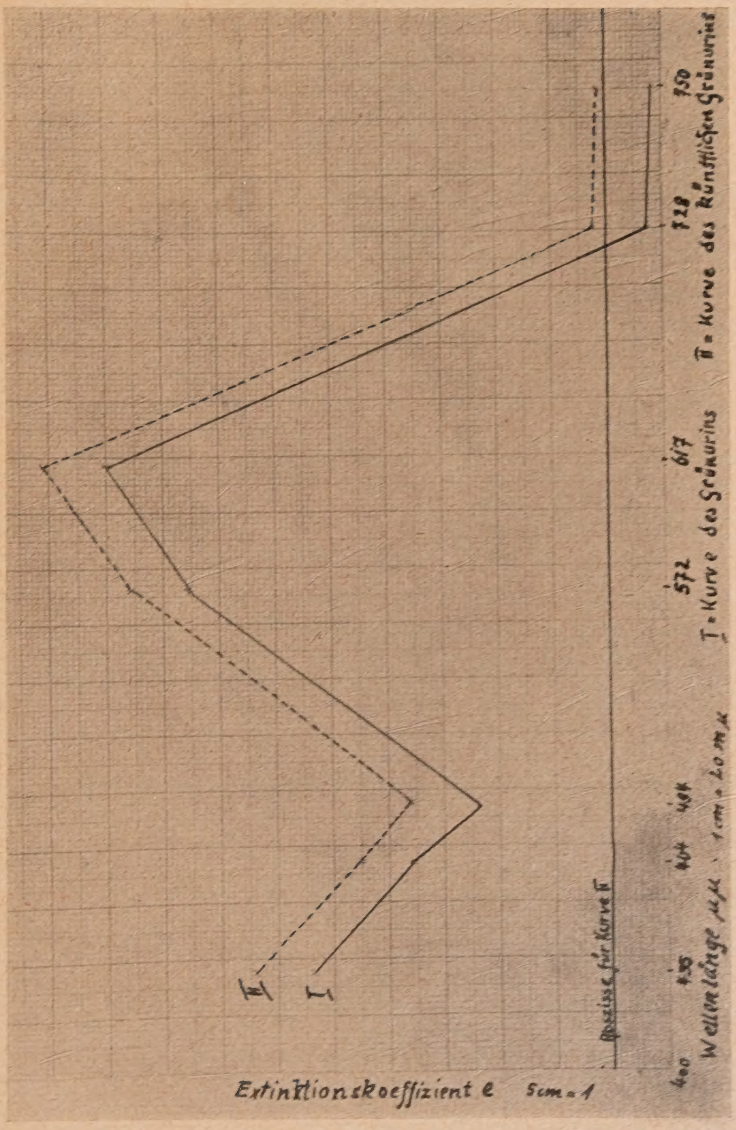
Absorptionsspektren der einzelnen Urinfarbstoffe.

(Zusammengestellt nach Angaben aus Neuberg (22), Spaeth (24) und Vierordt (25).

Urobilin zeigt zwei Arten von Absorptionsspektren:

1. in saurer Lösung ein breites Band,
2. in alkalischer Lösung zwei Streifen.

NB.! Spaeth gibt für Urobilin nur ein Band an, sowohl in alkalischer als auch in saurer Lösung (oben schraffiert).


Extinktionskoeffizient e 5cm = 1
Wellenlänge μμ 1cm = 20 mμ
400
435
404
494
572
617
728
750
I = Kurve des Grünurins
II = Kurve des künstlichen Grünurins
Abszisse für Kurve II
I
II

Literaturverzeichnis.

1. **Kneise O.:** Technik der Blasenspiegeluntersuchungen und der Nierenfunktionsprüfung. (Urban-Schwarzenberg. Berlin-Wien 1924).
2. **Rothschild A.:** Lehrbuch der Urologie. Leipzig 1911.
3. **Rowntree u. Geraghty:** Arch. int. med. 9/284, 1912.
4. **Merk:** Jahresberichte, Darmstadt 1907, 1923, 1928, 1931, 1932.
5. **Dr. Mich. Sorrentius:** Präcisionschromocystoskopie, verkürzte Übersetzung. (Neapel 1931). Journal belge d'Urologie 1931 Nr. 4.
6. **Pflaumer Ed.:** Zeitschr. für Urolog. Chirurgie. 1912, X, 245.
7. „ Münchener Medizin. Wochenschrift, 1931, Nr. 39.
8. **Trunk Hans:** Dissertation über die Ausscheidung intravenös einverleibten Indigokarmins durch d. Nieren. Erlangen 1924.
9. **Vögtlin, Johnson u. Dyer:** I. Pharm. and Experiment. Ther. 24305 — 394. 1924. U. S. Publ. Health Scr.
10. **Völker F.:** Diagnose der chirurgischen Nierenkrankheiten unter Verwertung der Chromocystoskopie. Bergmann, Wiesbaden 1906.
11. **Rastelli-Benedicenti:** Sulla costetutione dell'Indago verde Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 1931.
12. **Archives** int. Med. 9/284: Mc. Knider.
13. **Beilstein:** Handbuch der organischen Chemie.
14. **Braun Ferd.:** Indigokarminversuche an Hunden und die Nierenfunktionsprüfung im allgemeinen. (Gießen, vet. med. Diss. 1926. Nr. 2153.
15. **Chemisches** Zentralblatt, Jahrgänge 1922—1933. „Indigokarmin", „Indigotine", „Indiggrün".
16. **Dombrowski:** Zeitschrift für physiologische Chemie, 1909.
17. **Journal** Biol. chem. (19/39), 1914, Aufsatz von Underhill u. Blasherwick).
18. **Journal** med. Sci. 149/236, Potter & Bell.
19. **Klemperer:** Berliner klinische Wochenschrift, 1903.
20. **Leszler:** Zeitschrift ges. exp. Medizin, 71/417—79.
21. **Meyer-Jacobson:** Lehrbuch der org. Chemie. Berlin-Leipzig 1920.
22. **C. Neuberg:** Der Harn, Bd. I u. II. Berlin 1911.
23. **Pflügers Archiv** für gesamte Physiologie (192/640, Bd. 221): Aufsatz von Scheminsky. Berlin 1929.
24. **Spaeth Ed.:** Untersuchung des Harnes. Leipzig 1912.
25. **Vierordt K.:** a) Quantitative Spektralanalyse, 1876.
    b) Anwendung des Spektralapparates, 1873.
26. **Melinko Béric:** Diss. über die Leberfunktionsprüfung mit Indigokarmin, 1931. Berlin, Nr. 112.

Lebenslauf.

Als Sohn des Postinspektors Josef Schedl und seiner Frau Maria, geb. Landgraf, wurde ich am 26. Nov. 1909 in Floß (Oberpfalz) geboren. Ich besuchte die Volksschule in Pegnitz und Nürnberg, dann die Kreis-Realschule III und Neue (Dürer) Oberrealschule zu Nürnberg, wo ich am 26. März 1931 das Reifezeugnis erhielt. Im Mai 1931 bezog ich die Universität Erlangen und studierte Medizin. Im Juli 1933 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung, und im Oktober 1936 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

Inhaltsverzeichnis.

Allgemeines:

über Indigokarmin 3
seine physikalischen und chemischen Eigenschaften . 3
verschiedene Bezeichnungen 3
Strukturformel 3
über Indigokarmin-Cystoskopie . . . . . 4—5

A. Chemische Untersuchungen

1. Verhalten von Indigokarmin gegenüber Alkali und Säuren 6
2. Oxydation von Indigokarmin 7
3. Reduktion von Indigokarmin 7
4. Methylierung . . . . . 8—9

B. Physikalische Untersuchungen 9

1. Spektrum der Indigokarmin-Lösung 10
2. „ des indigokarminfreien Urins . . . 10
3. „ des Grünurins 11
4. „ eines Gemisches von Urin + Indigokarmin 12
5. Bestimmung der Lichtdurchlässigkeit in % und des Extinktionswertes e 12

C. Mischversuche 13

D. Extraktion der Urinfarbstoffe 13

Zusammenfassung 14

Absorptionsspektren von: 15
Indigokarmin
Urinfarbstoffe
Grünurin

Absorptionsspektren der einzelnen Urinfarbstoffe . . 16

Graphische Darstellung des Extinktionskoeffizienten . 17

Literaturverzeichnis 18

Lebenslauf 19